Aus dem Hygienischen Institut der Westfälischen-Wilhelms-Universität
Münster i. W.
Direktor: Prof. Dr. K. W. Jötten.

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Immunitätslage durch AOI-Bertram.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W.

vorgelegt von

Paul vor dem Esche
aus Münster i. W.

1937

Buchdruckerei Thiele, Gütersloh i. Westf.

Aus dem Hygienischen Institut der Westfälischen-Wilhelms-Universität
Münster i. W.
Direktor: Prof. Dr. K. W. Jötten.

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Immunitätslage durch AOI-Bertram.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W.

vorgelegt von

Paul vor dem Esche
aus Münster i. W.

1937

Buchdruckerei Thiele, Gütersloh i. Westf.

Tage der mündlichen Prüfung: 24. und 25. Februar. 1938.

Dekan: Herr Prof. Dr. Heiderich

Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Jötten
und Herr Prof. Dr. Lendle

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547221_0040

Im Jahre 1933 berichtete Loewenstein in der D.m.W. über ein neues Heilmittel, genannt AOI. In kurzen Abständen erschienen weitere Veröffentlichungen von Autoren, die das Mittel in verschiedenster Hinsicht prüften. Nach den Angaben Dr. Bertrams, der auf empirischem Wege die Zusammensetzung des Mittels fand und dieses zuerst in der tierärztlichen Praxis erprobte, hat das Mittel folgende Zusammensetzung. AOI ist eine hypertone Lösung von Natriumacetat und Natriumsulfat, also Salzen, die nach der Einteilung Hofmeisters eine entquellende Wirkung auf das Gewebe ausüben. Die Hypertonie entspricht einer 5%igen NaCl-Lösung. Um einer Änderung der Reaktion vorzubeugen, ist die Lösung gepuffert und auf einen PH-Gehalt von 7,5 eingestellt. Außerdem enthält die Lösung einen Zusatz von Jod-Phenol und Kampfer. Angeregt durch die guten Erfolge Bertrams versuchten Hartwig und Schulze-Bünte AOI therapeutisch in der Humanmedizin anzuwenden und kamen, nach Prüfung an über 200 Krankheitsfällen, zu guten Resultaten.

Für die Wirkungsweise von AOI sind, abgesehen von der Kampferwirkung, drei Komponenten verantwortlich gemacht worden. Zunächst die Entquellung des Gewebes als Folge der Hypertonie und der spezifischen Wirkung der Salze. Um diese Wirkung der Salze auf den Quellungszustand zu erklären, nimmt man an, daß sie imstande sind die Permeabilität der Zellmembranen zu ändern. Zweitens führen die Natriumsalze zu einer Vermehrung der Alkali-Reserve und damit zur Alkalose. Drittens kommt die Wirkung des Jodphenols hinzu, dem nach Freund insbesondere die Reizwirkung zuzuschreiben ist. Ob daneben das Jod-Phenol eine direkt baktericide Wirkung auf pathogene Keime ausüben kann, ist unwahrscheinlich, denn dazu wird seine Konzentration im Organismus nicht ausreichen.

Um die Wirkung von AOI näher kennen zu lernen, ist es erforderlich, den Einfluß von hypertonen Lösungen bzw. entquellenden Salzen zu berücksichtigen. Darüber sind von Stejskal eingehende Untersuchungen angestellt worden. Er schreibt die Wirkung derartiger Salzlösungen ihrem osmotischen Effekt zu und bezeichnet deshalb einen derartigen Behandlungsweg als Osmotherapie. Nach seiner Ansicht ist die Osmotherapie eine Unterabteilung der unspezifischen Reiztherapie. Für die Auslösung von Reizwirkungen durch Gewebsentquellung macht man den Zustrom plasmafremder Sub-

stanzen ins Blut verantwortlich, wie sie auch in analoger Weise durch einen Aderlaß erzielt werden.

Im pharmakologischen Institut Münster sind eingehende Untersuchungen über die Wirkung hypertoner und quellender Salzlösungen angestellt worden. Daß den im AOI enthaltenen Salzen tatsächlich eine entquellende Wirkung zukommt, wies Lensing durch einen Versuch mit Gelatine nach. Diese Tatsache wurde durch den Tierversuch Fischers bekräftigt, welcher durch Adrenalininjektionen künstlich ein Lungenödem erzeugte, wobei es ihm gelang, durch Zufuhr hypertoner Natriumacetatlösung alle derartig behandelten Tiere lebend zu erhalten, die sonst in 90% der Fälle eingingen.

Weiteren Aufschluß über die Wirkung der im AOI enthaltenen Salze gibt die Arbeit von Hessbügge, wonach sowohl Natriumacetat als auch -sulfat in hypertonen Lösungen eine Blutdruckerhöhung im Tierversuch herbeiführten, während Natriumacetat außerdem zu einer Steigerung der Atemfrequenz führte.

Im Einklang mit den Einzelerscheinungen, die über die in AOI enthaltenen Salze erzielt wurden, stehen die Resultate, die Thurn bei Prüfung von AOI erhielt. Wie zu erwarten war, stellte sich heraus, daß die Wirkungen von AOI z. T. durch die in ihm enthaltenen Salze bedingt sind. Die Vermehrung des Atemvolumens und die Steigerung der Diurese, die er neben der Anregung der Darmperistaltik feststellte, konnten schon von anderer Seite durch die Salzlösung allein erzeugt werden. Dennoch handelt es sich nicht um eine einfache Summation von Einzelwirkungen, was daraus hervorgeht, daß eine Blutdrucksteigerung, wie sie durch Natriumacetat und Natriumsulfat erreicht wurde, durch Behandlung mit AOI nicht nachzuweisen war.

Einen wertvollen Beitrag zu der Theorie über die Wirkung von AOI liefert uns die Untersuchung von Haarmann, welcher zeigte, daß hypertone Lösungen entquellender Salze die Eigenschaft besitzen, die Wirkung nicht lipoidlicher Stoffe abzuschwächen, und diejenige von lipoidlöslichen zu steigern. Da das in AOI enthaltene Jod-Phenol lipoidlöslich ist, würde seine Wirkung durch den Zusatz hypertoner Lösungen entquellender Salze verstärkt. Die Wirkung des Jod-Phenols soll nach Freund eine unspezifische Reizung sein. Ebenso soll nach Stejskal die Gewebsentquellung schon eine Reizwirkung nach sich ziehen. Die als letzte Komponente angeführte Alkalose soll nach Pfannenstiel ebenfalls als unspezifisches Reizmittel wirken. Daraus müssen wir wegen der Kombination dieser Komponenten eine verstärkte Reizwirkung erwarten.

Als Beitrag zu der Frage, die Wirkung von AOI auf den Organismus zu klären, sind von mir Untersuchungen über den Einfluß

von AOI auf die Immunitätslage mittels des Tierversuches angestellt worden.

Diese Untersuchungen führte ich durch mit Hilfe von drei Methoden, nämlich der Prüfung des Komplementgehaltes, der Serumbaktericidie und des Opsoningehaltes. Die Versuche wurden an gesunden und an durch Injektion mit Staphylokokken infizierten Kaninchen durchgeführt.

Ich spritzte das Mittel nach den Angaben Bertrams körperwarm und langsam, d. h. etwa 1 ccm pro Minute. Die Dosierung richtete sich nach dem Gewicht der Tiere, und zwar injizierte ich 1 ccm pro kg. Die Injektionen wurden von den Tieren regelmäßig gut vertragen. Zur Untersuchung entnahm ich etwa 4 ccm Blut aus der Ohrrandvene der Tiere. Die Abstände von Entnahme zu Entnahme schwankten zwischen 24 und 4 Stunden, um auch schnell vorübergehende Veränderungen noch zu erfassen. Bis zur Vornahme der Bestimmung wurde das Blut in den Eisschrank gestellt.

Die Untersuchung des Komplementgehaltes.

Die Festsetzung des Komplementgehaltes läßt uns Rückschlüsse ziehen auf den Gehalt des Blutes an Antikörpern dritter Ordnung im Sinne von Paul Ehrlich. Es ist zu erwarten, daß eine Vermehrung dieser Antikörper mit einer entsprechenden Komplementvermehrung parallel verläuft, weil bei einseitiger Vermehrung dieser Antikörper oder des Komplements eine derartige Vermehrung wirkungslos bleiben müßte. Da aber ein großer Teil der vom Körper gebildeten Abwehrkräfte Antikörper dritter Ordnung sind, gestattet uns die Komplementbestimmung einen wertvollen Einblick in das mengenmäßige Verhalten von Antikörpern.

Die Methode der Komplementbestimmung.

Zur Bestimmung des Komplementgehaltes stellt man ein hämolytisches System, bestehend aus einer gewaschenen Hammelblutkörperchenausschwemmung, einer Verdünnung des hämolytischen Amboceptors und einer Serumverdünnung, die das zum Eintritt der Haemolyse erforderliche Komplement enthält, her. In einer Röhrenreihe werden gleichbleibende Mengen der Blutkörperchenaufschwemmung und der Amboceptorverdünnung gegeben, während die Menge des zugegebenen Serums und damit auch die Menge des Komplements fortlaufend verringert wird. Je größer der Gehalt eines Serums an Komplement ist, in desto mehr Röhrchen wird Hämolyse eintreten.

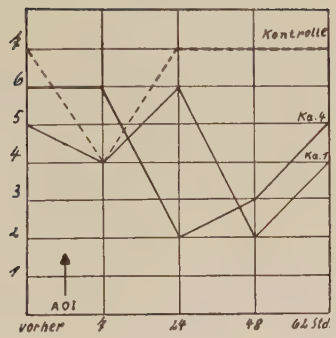
Die genaue Ausführung der Methode in der Form, wie sie bisher häufig angewandt wurde, will ich hier nicht in allen Einzelheiten schildern. Sie ist z. B. in der Dissertation von Pieper genau angegeben. Ein Nachteil der Methode in dieser Form besteht darin, daß die Zunahme der Menge des Serums in der Röhrchenreihe nicht konstant ist, sondern sich zwischen 10 und 100% bewegt. Ich wählte eine von Röhrchen zu Röhrchen gleichbleibende Abnahme der Serumkonzentration um 20%. Ein weiterer Nachteil bestand darin, daß sich leichtere Veränderungen im Komplementgehalt wegen der unscharfen Grenze zwischen hämolysierten und nicht hämolysierten Röhrchen, die sich auf etwa 6—8 Röhrchen erstreckte, nicht deutlich ausprägen konnten. Durch Anwendung einer geringeren Konzentration von Blutkörperchen, nämlich 1%ig, konnte ich diese Grenze auf 1—2 Röhrchen einengen.

Bevor ich mit der Prüfung des Mittels begann, untersuchte ich für einen Zeitraum von mehreren Wochen die normalen Schwankungen des Komplementgehaltes; dabei wurden dann die Tiere, deren Komplementgehalt starke Normalschwankungen aufwies, als für die Untersuchung ungeeignet ausgeschaltet.

Das Ergebnis der Untersuchung.

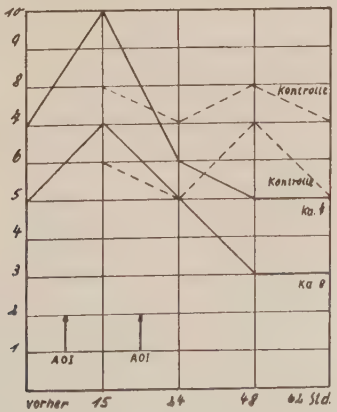
Um festzustellen, ob der Komplementgehalt des Körpers auf Injektion mit AOI sich ändert, wurde das Mittel zunächst gesunden Kaninchen injiziert, und das Blut von Zeit zu Zeit auf seinen Komplementgehalt untersucht. Dabei zeigte sich, daß der Komplementgehalt, auch wenn er vorher konstant gewesen war, jetzt starke Schwankungen aufwies. Die Art der Schwankungen ließen bei den einzelnen Tieren Ähnlichkeiten erkennen. So erhielt ich bei der graphischen Darstellung des Komplementgehaltes etwa 16 Stunden nach der Injektion einen Höchstwert der Kurve, worauf diese wieder abfiel bis zu einem Minimum, das etwa bei 48 Stunden lag, um jenseits von dieser Zeit wieder anzusteigen. Die Schwankungsbreite zwischen Maxima und Minima betrug durchschnittlich 4 Röhrchen. Wenn die Haemolyse um 3 Röhrchen weiterschreitet, entspricht dies einer Vermehrung des Komplementgehaltes um nicht ganz 100%.

Im einzelnen ergaben sich folgende Resultate. Tafel I gibt die graphische Darstellung des ersten Versuches wieder. Auf der Senkrechten sind die einzelnen Röhrchen eingetragen, welche anzeigen, wie weit die Haemolyse reichte. Auf der Wagerechten ist die Zeit der Blutentnahme notiert. Die Verbindung des Haemolysegrades der einzelnen Blutentnahmen liefert die gezeichnete Kurve. Die Zeit der AOI Injektion ist durch einen Pfeil gekennzeichnet. Der erste



Tafel I.
Kurve des Komplementgehaltes von zwei gesunden Kaninchen nach der Injektion von AOI.

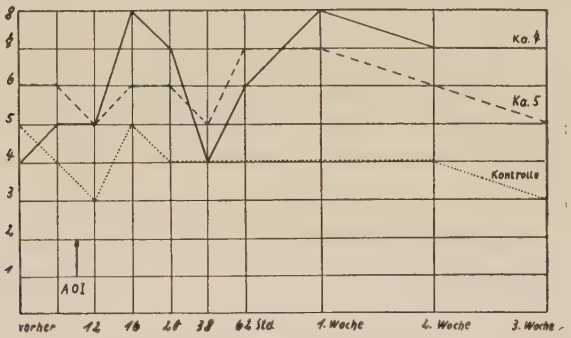
Versuch wurde mit zwei behandelten Tieren — Kaninchen Nr. 1 = Ka. 1 und Ka. 4 — sowie einem unbehandelten Kontrolltier vorgenommen. Die Blutentnahmen erfolgten 7, 24, 48 und 62 Stunden nach der Injektion. Während nach 7 Stunden noch keine wesentliche Änderung erfolgt ist, sinkt die Kurve bei Ka. 4 nach 24 Stunden stark ab und ist nach 48 Std. noch fast so niedrig, um dann bei 62 Stunden zu steigen. Das andere behandelte Tier, Ka. 1, verhält sich ähnlich, nur mit dem Unterschied, daß der Abfall der Kurve etwas später auftritt. Eine Vermehrung des Komplementgehaltes 16 Stunden nach der Injektion ist in der Kurve nicht enthalten, weil zu dieser Zeit keine Blutentnahme erfolgte. Wie aus der Kurve ersichtlich ist,



Tafel II.
Kurve des Komplementgehaltes von zwei gesunden Kaninchen nach der Injektion von AOI.

bleibt der Komplementgehalt des Kontrolltieres während des Abfalls bei den behandelten Tieren unverändert.

Daß der Komplementgehalt nach der Injektion zunächst ansteigt, beweist der zweite Versuch, der wieder mit zwei behandelten Tieren Ka. 7 und Ka. 8 und zwei unbehandelten Kontrolltieren angesetzt wurde. Jetzt ist nach 15 Stunden die Kurve der Haemolyse bei den beiden behandelten Tieren deutlich angestiegen, während nach 24 Stunden diese fast wieder den Normalwert erreicht hat. In Übereinstimmung mit dem ersten Versuch sinkt jetzt die Kurve. Daß diese Schwankungen nicht auf Normalschwankungen des Komplementgehaltes zurückzuführen sind, zeigt die Kurve der beiden unbehandelten Tiere, deren Schwankungen viel schwächer und gar nicht gleichsinnig mit den Schwankungen der behandelten Tiere verlaufen.



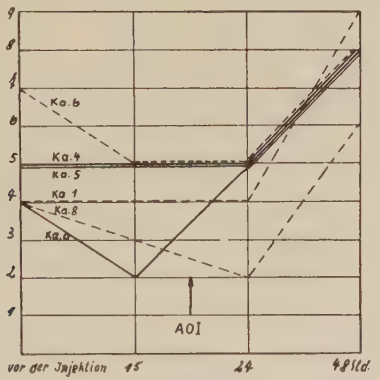
Tafel III.

Kurve des Komplementgehaltes von 2 gesunden Kaninchen nach der Injektion von AOI sowie eines unbehandelten Kaninchens.

Der dritte Versuch (Tafel III) wurde wieder mit 2 behandelten Kaninchen, Ka. 5 und Ka. 7, sowie einem unbehandelten Kontrolltier durchgeführt. Auch hier sieht man den Anstieg bei 16 Stunden mit dem Abfall bei 38 Stunden, dem dann ein Wiederanstieg folgt. Um festzustellen, ob der Wiederanstieg über die Norm führte, und wie lange er anhielt, wurden jetzt weitere Entnahmen vorgenommen, und zwar 1, 2 und 3 Wochen nach der Injektion. Dabei stellte sich heraus, daß der Wiederanstieg tatsächlich über den Normalwert erfolgt und im Gegensatz zu dem Anstieg bei 16 Stunden, jetzt von langer Dauer war. Die Steigerung ist bei Ka. 7 deutlicher als bei Ka. 5. Offenbar sprach Ka. 5 schlechter auf das Mittel an, was man schon daraus erkennen kann, daß die anfänglichen Schwankungen bei 16 und 48 Stunden bei diesem Tier kaum nachweisbar waren. Auch hier zeigt sich das Kontrolltier unabhängig von den Veränderungen der behandelten Tiere.

Die bisherigen Versuche zeigten die Wirkung von AOI Injektionen bei gesunden Kaninchen. Daraufhin wurde die Wirkung am kranken Organismus geprüft, indem 6 Kaninchen durch Injektion von Staphylokokken in die Blutbahn infiziert wurden. Von diesen Tieren waren 2, nämlich Ka. 1 und Ka. 4, mit AOI 12 Tage vor der Infektion vorbehandelt. Wiederbehandelt wurde dann nach der Infektion nur Ka. 4. Von den übrigen 4 nicht vorbehandelten Kaninchen wurden 2 17 Stunden nach der Infektion behandelt, die übrigen blieben unbehandelt.

Das Serum dieser Tiere wurde, abgesehen von einer Bestimmung vor der Infektion, 15, 24 und 48 Stunden nach der Infektion geprüft. Die AOI Behandlung erfolgte 17 Stunden nach der Infektion.



Tafel IV.

Kurve des Komplementgehaltes von Kaninchen nach der Infektion mit Staphylococcen und der Behandlung mit AOI.

———— = Kurve der behandelten Kaninchen.

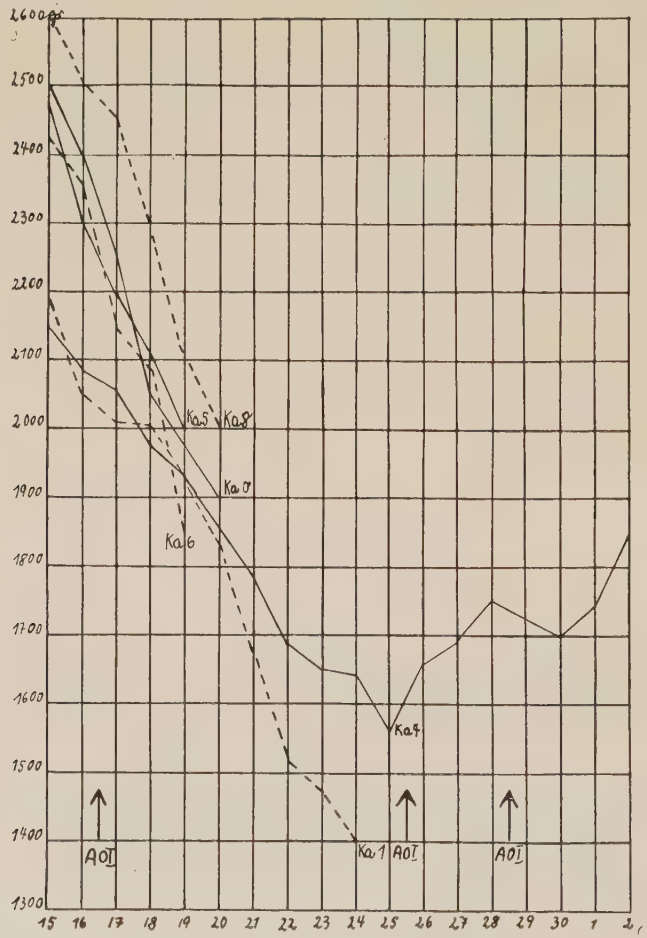
- - - - - - - - - = Kurve der unbehandelten Kaninchen.

Auf der Kurve des Komplementgehaltes (Tafel IV) kommt deutlich die negative Phase nach der Infektion durch ein Absinken des Komplementgehaltes zum Ausdruck, der nach 15 bzw. 24 Stunden festzustellen ist.

Hierbei ist auch schon ein Einfluß der 12tägigen Vorbehandlung zu erkennen, indem die beiden vorbehandelten Tiere, Ka. 1 und Ka. 4, keine negative Phase durchmachen, während von den übrigen 4 Tieren 3 ein deutliches Absinken des Komplementgehaltes aufweisen. Nach 48 Stunden ist die negative Phase bei allen Tieren überwunden und behandelte und unbehandelte Tiere haben stattdessen jetzt höheren Komplementgehalt, als vor der Infektion.

Da weitere Blutentnahmen bei den schwerkranken Tieren Schwierigkeiten bereiteten, konnte der Komplementgehalt nicht wei-

ter geprüft werden. Der weitere Verlauf der Infektion konnte jedoch durch die Feststellung der Abnahme des Körpergewichtes der kranken Tiere festgehalten werden, sodaß die Wirkung der AOI Therapie auch damit weiter verfolgt werden konnte.



Tafel V.

Gewichtskurve von 6 Kaninchen nach der Infektion mit Staphylococcen.
———— = Kurve der 24 Std. nach der Infektion behandelten Kaninchen.
- - - - - - - - - = Kurve der unbehandelten Kaninchen.

Auch in den Gewichtskurven (Tafel V) zeigt sich vom Beginn der Infektion an die Wirkung der vor 12 Tagen erfolgten Behandlung, indem diese bei den vorbehandelten Tieren weniger steil ver-

läuft als bei allen übrigen Tieren. Bei den nicht vorbehandelten Tieren zeigt sich in der Gewichtskurve kein Unterschied zwischen den unbehandelten und den nach der Infektion behandelten Tieren. Der Krankheitsverlauf zeigte dasselbe Resultat, indem diese Tiere, gleichgültig ob sie nach der Infektion behandelt wurden oder nicht, sämtlich unterschiedslos nach 4 bzw. 5 Tagen eingingen.

Anders dagegen verhielten sich die beiden vorbehandelten Tiere. Bei dem nach der Infektion nicht wiederbehandelten Tier, Ka. 1, fällt erst vom 5. Tage nach der Infektion die Kurve steiler ab, etwa in dem Maße, wie es bei den nicht vorbehandelten Tieren der Fall war, und nach weiteren 4 Tagen ging das Tier ein. In diesem Falle hatte also die 12 Tage vor der Infektion erfolgte Behandlung noch so stark nachgewirkt, daß die Krankheitsdauer dadurch verdoppelt wurde.

Das vor und nach der Infektion wiederbehandelte Tier, Ka. 4, dagegen fällt in der Gewichtskurve am 5. Tag nicht stärker ab; stattdessen macht die Gewichtsabnahme am 10. Tag ganz Halt und beginnt jenseits von dieser Zeit wieder zu steigen, bis dieses Tier die Infektion überstanden hatte.

Das verschiedene Verhalten der Tiere ist aber nach dem Ergebnis der Komplementbestimmung durchaus verständlich. Die am Tage nach der Infektion erfolgte Behandlung konnte nicht wirken, weil die Heilwirkung erst 3 Tage später, also am 4. Tag der Infektion begann. Da unbehandelte Tiere aber am 4. bzw. 5. Tage starben, kam also die AOI Wirkung zu spät, um die Infektion noch beeinflussen zu können. Bei dem vor-, aber nicht wieder behandelten Tier, Ka. 1, hielt die Wirkung der Vorbehandlung offenbar bis zum 5. Tage nach der Infektion an, da von diesem Zeitpunkt an sich dieses Tier in der Stärke der Gewichtsabnahme und der weiteren Krankheitsdauer genau wie ein nicht vorbehandeltes Tier verhielt.

Bei dem vor- und wiederbehandelten Tier, K. 4, fällt die Gewichtskurve am 5. Tag nicht steiler ab, weil inzwischen die Wirkung der nach der Infektion erfolgten AOI Injektion aufgetreten ist. Da AOI am Tage nach der Infektion injiziert wurde, war also erst am 4. Tag nach der Infektion mit dem Eintritt der Wirkung zu rechnen. Daß diese Wirkung dann tatsächlich auftrat, bringt die Gewichtskurve anschaulich zum Ausdruck, indem in der Folgezeit das Gewicht dieses Tieres weniger stark fällt, als dasjenige des nicht wieder behandelten Tieres, Ka. 1.

Wie ist nun der Ausfall der Komplementbestimmung, wie er zunächst bei gesunden Tieren festgestellt werden konnte, zu beurteilen? Bis zu 48 Std. nach der Infektion rechtfertigen die Veränderungen noch keine günstigen Rückschlüsse über die therapeutische Anwendbarkeit, da sich bis dahin Anstieg und Abfall die Waage

halten. Dagegen war die mit dem 3. Tage nach der Behandlung einsetzende Vermehrung von längerer Dauer. Sie brauchte, wie die Tafel III zeigt, noch nach mehreren Wochen nicht abgeklungen zu sein. Daraus war zu vermuten, daß, falls die Veränderungen des Komplementgehaltes die tatsächlichen Immunitätsverhältnisse wiedergegeben, was im Folgenden durch die Übereinstimmung mit dem Verhalten der Opsonine und der baktericiden Serumkräfte nachgewiesen werden konnte, die eigentliche Heilwirkung von AOI beim Kaninchen erst mit dem 3. Tage nach der Behandlung einsetzt und dann längere Zeit anhält.

Diese Vermutung wurde dann durch das Ergebnis des Versuches mit infizierten Tieren bestätigt, indem dieser Versuch den Nachweis erbrachte, daß auch noch 12 Tage nach der Injektion die Wirkung deutlich in dem günstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf zu erkennen war.

Auf Grund dieser Resultate könnte man die Wirkung von AOI auf den Komplementgehalt folgendermaßen deuten: Die anfängliche Schwankung zeigt an, daß das Mittel nicht indifferent war, sondern wie ein Stoß wirkte, der den Komplementgehalt aus seiner Gleichgewichtslage brachte. Man könnte diese Schwankung somit als unmittelbaren Ausdruck der stattgefundenen Reizung werten. Auf diesen Reiz antwortet der Organismus mit einer verstärkten Komplementbildung, die jetzt von längerer Dauer ist.

Die Untersuchung des Opsoningehaltes.

Zur Prüfung des Einflusses von AOI auf die Immunitätslage wurde außer der Untersuchung des Komplementgehaltes noch das Verhalten der Opsonine geprüft. Diese sind nach der Definition ihres Entdeckers Wright, Serumstoffe, die die Phagozytose fördern, wobei der Angriffspunkt der Wirkung die Bakterien und nicht die Leukocyten sind. Der Gehalt des Serums an Opsoninen ist nicht konstant. Er ist Normalschwankungen unterworfen, insbesondere läßt er sich durch bestimmte Eingriffe, wie z. B. durch eine Injektion abgetöteter Bakterien künstlich steigern. Von den Mitteln, die eine allgemeine Zunahme der Abwehrkräfte herbeiführen, wie es die unspezifischen Reizmittel bewirken sollen, müßte sich diese Zunahme folglich auch in der Zunahme der opsonischen Kraft eines Serums ausprägen.

Bevor ich die Versuchsergebnisse bespreche, will ich untersuchen, welchen Einfluß auf die Phagozytose man von AOI auf Grund seiner Zusammensetzung erwarten konnte.

Zunächst könnte man von den in AOI enthaltenen Salzen eine direkte Beeinflussung der Phagozytose vermuten, da seit langem bekannt ist, daß Salze nach ihrer Natur und Konzentration einen derartigen Einfluß auszuüben vermögen. So ist die Anwesenheit von Elektrolyten eine Vorbedingung für das Zustandekommen der Phagozytose. Auch die Art der Ionen ist nicht gleichgültig; so schreibt Wells, daß Ca, Ba und Mg-chloride die Phagozytose hemmen sollen, während Ca-Salze nach Hamburger diese fördern sollen. Eine Hypertonie auch leichten Grades hemmt bzw. hebt die Phagozytose auf. (Hamburger.)

Soweit also von den in AOI enthaltenen Salzen eine direkte Einwirkung auf die Phagozytose erfolgen sollte, könnte diese nur eine hemmende sein. Da das Ergebnis derartige Resultate nicht aufwies, muß ich schließen, daß durch die Verdünnung der Salzlösung nach der Injektion diese keine direkte Wirkung mehr ausüben kann. Wenn also durch AOI eine Steigerung der Phagozytose herbeigeführt werden soll, könnte diese Wirkung nur indirekt sein, indem der Körper zu einer vermehrten Bildung von Opsoninen angeregt wird. Dieses ist aber nicht nur möglich, sondern wahrscheinlich, wenn wir AOI zu den unspezifisch reizenden Mitteln rechnen, die eine allgemeine Steigerung der Abwehrkräfte also auch der Opsonine herbeiführen sollen.

Die Methode der Opsoninbestimmung.

Nach Wright wird der Opsoningehalt eines Serums dadurch festgestellt, daß man ein phagozytäres Gemisch, bestehend aus einer gewaschenen Blutkörperchenaufschwemmung, einer Bakteriensuspension und des zu untersuchenden Serums herstellt. Nach einer Bebrütungszeit wird festgestellt, wie weit der Phagozytosegrad, der durch Verwendung des zu untersuchenden Serums erzielt wurde, sich von demjenigen eines normalen Kontrollserums unterscheidet. Wright, der die Methode ausführlich in seinem Buch: „Technik von Gummisaugkappe und Glaskapillare“ beschrieben hat, wandte diese ausschließlich zur Prüfung menschlicher Seren mit Verwendung menschlicher Blutkörperchenaufschwemmung an.

Bei der Untersuchung von Kaninchenseren erwächst aus der Wahl geeigneter Blutkörperchen eine Schwierigkeit. Die Leukozyten des Kaninchens sind wegen ihrer starken Granulation schlecht geeignet. Die Anwendung menschlicher Blutkörperchen ist auch nicht ohne Nachteile. Wenn man zum Blut eines Individuums artfremde Erythrozyten hinzugibt, so werden diese, wie bereits Metschnikoff feststellte, phagozytiert. Setzt man zu Blutkörperchen eines

Individuums artfremde Seren, so kann es vorkommen, daß die Erythrozythen von ihren eigenen Leukozyten phagozytiert werden, weil sie von dem in dem artfremden Serum enthaltenen Haemoopsoninen, deren Existenz schon von Schiff beschrieben wurde, dazu veranlaßt wurden, vorausgesetzt, daß das artfremde Serum Opsonine gegen die verwandten Erythrozyten enthält. Da ich bei Verwendung von Kaninchenseren und menschlichen Blutkörperchen eine Erythrozytenphagozytose fand, führe ich diese auf die genannten Haemoopsonine zurück.

Außerdem werden offenbar auch die Leukozyten von dem artfremden Serum geschädigt, was daran erkenntlich ist, daß sie sich bei der Färbung nicht mehr so gut wie im eigenen Serum oder in Kochsalzlösung zur Darstellung bringen lassen.

Um die hierdurch bedingten Fehlerquellen herabzusetzen, sah ich mich genötigt, die Zahl der auszuzählenden Leukozyten von 100, die Wright als ausreichend ansieht, auf 300 zu erhöhen.

Die Berücksichtigung der Spontanphagozytose, die ohne Mitwirkung von Opsoninen zustande kommt, veranlaßte mich, vom Wrightschen Verfahren abzugeben. Nach Wright wird die Spontanphagozytose dadurch ausgeschaltet, daß man durch Benutzung einer 1%igen NaCl-Lösung bei der Auswaschung der Blutkörperchen eine leichte Hypertonie im phagozytären Gemisch herstellt. Bei meinen Bestimmungen reichte dieser Grad an Hypertonie jedoch nicht aus, die Spontanphagozytose zu unterdrücken. Bei der Opsoninbestimmung, die ich vornahm, machte ich die Kontrolle, ob die Spontanphagozytose unterdrückt war, indem ich statt Serum in einer Kapillare physiol. NaCl-Lösung benutzte. Dabei erhielt ich dann regelmäßig noch einen Phagozytosegrad, der knapp 50% der opsonischen Phagozytose betrug. Durch Abzug der Spontanphagozytose korrigierte ich den Phagozytosegrad der Seren. Hypertone Salzlösungen schränken ganz allgemein die Phagozytose ein, bzw. heben sie auf. So schreibt P. Th. Müller, daß ein Zusatz von 0,5% NaCl zu den im Serum aufgeschwemmten Leukozyten die phagozytäre Tätigkeit derselben auf 0 herabsetzt. Demnach bietet die Anwendung einer schwach hypertonen NaCl-Lösung nicht die Möglichkeit, die Spontanphagozytose ohne gleichzeitige Herabsetzung der opsonischen Phagozytose zu unterdrücken.

Bei der Herstellung der gewaschenen Blutkörperchen zentrifugierte ich mit niedriger Tourenzahl, von etwa 1300 pro Minute. Diese erwies sich aus zwei Gründen als zweckmäßig. Während nämlich bei schnellerem Zentrifugieren die weißen Blutkörperchen sich im obersten Teil des Sedimentes sammeln, wo sie einen weißen Schleier bilden, tritt bei langsamerem Zentrifugieren eine Trennung derselben nach ihrem verschiedenen Gewicht ein, indem sich die leichteren

Lymphozyten im oberen Teil des Sedimentes sammeln, während nach unten zu die Leukozyten zunehmen. Bei einer Differentialzählung nach fraktioniertem Zentrifugieren ergab sich im obersten Teil ein Verhältnis von Lympho- zu Leukozyten wie 95 : 5. Da es nur auf die Leukozyten ankommt, braucht man garnicht abwarten, bis der letzte Teil des Blutes, der ja doch fast nur Lymphozyten enthält, sich abgesetzt hat, sondern pipettiert ihn ab. Dadurch kann man die Zeit des Zentrifugierens, was wesentlich ist wegen der Gefahr der Zusammenballung der Leukozyten, abkürzen, und erzielt eine Anreicherung von polynucleären Leukozyten auf Kosten der Lymphozyten.

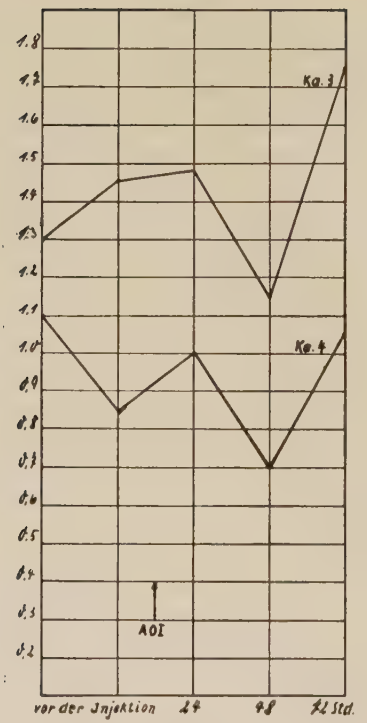
Gute Ausstriche sind nur auf geeigneten Objektträgern zu erzielen. Zur Prüfung der Eignung von Objektträgern spülte ich reine Objektträger, die vorher länger in Alkohol gelegen hatten, mit Wasser. Darauf wurden die Objektträger schräg gestellt, sodaß das Wasser bis auf eine dünne Schicht ablief. Die Objektträger, auf denen das Wasser in gleichmäßiger Verteilung, d. h. ohne Zusammenlaufen, liegen bleibt, sind brauchbar. Zuletzt werden die Objektträger zwischen Fließpapier getrocknet.

Für die Herstellung der Bakteriensuspensionen verwandte ich den Staphylokokkus aureus, mit dem ich die brauchbarsten Resultate erzielte.

Zur Färbung der Ausstriche benutzte ich nach einer 3 Min. Fixierung mit Methylalkohol, eine mit physiologischer NaCl-Lösung 1:5 verdünnte Methylenblau-Lösung, die ich 3 Minuten einwirken ließ. Wichtig ist, daß die Ausstriche sofort nach dem Abspülen der Farbe mit Fließpapier vollständig getrocknet werden, weil sonst mißfarbige Stellen entstehen.

Das Ergebnis der Untersuchung.

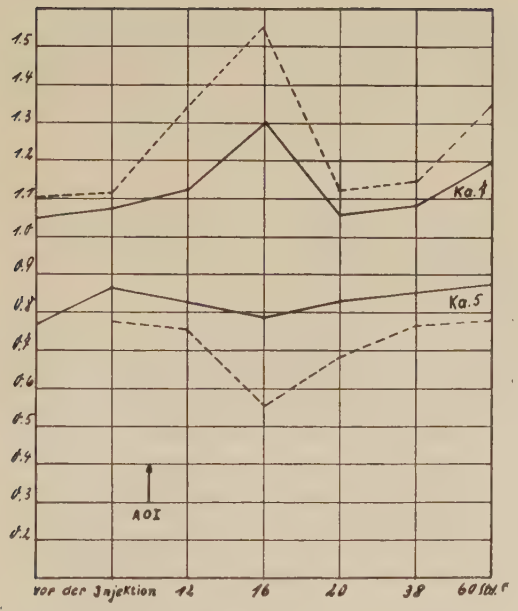
Die Frage, ob und in welcher Weise AOI Injektionen imstande sind, den Opsoningehalt zu ändern, wurde zunächst an gesunden Kaninchen untersucht. Die Tafel VI gibt den Versuch mit 2 behandelten Tieren, Ka. 3 und Ka. 2, wieder. Die Kontrolltiere lassen sich in der Kurve nicht darstellen, da ja der opsonische Index die Verhältniszahl vom phagozytotischen Index des untersuchten Tieres zu derjenigen des Kontrolltieres ist. In der Zeichnung ist auf der Senkrechten die Höhe des opsonischen Indexes eingetragen, während auf der Wagerechten die Zeit der Blutentnahmen notiert ist. Die Kurve zeigt bis zu 24 Stunden nach der Injektion keine einheitlichen Veränderungen, sondern nur Normalschwankungen. Erst die Veränderung nach dieser Zeit, nämlich 48 und 72 Stunden nach der Injektion,



Tafel VI.
Kurve des opsonischen Index von gesunden Kaninchen nach der Injektion von AOI.

zeigen eine gleichsinnige Veränderung bei beiden Tieren, indem der Opsoningehalt bei 48 Stunden verringert ist, während er nach dieser Zeit wieder ansteigt. Diese Tafel liefert also ein Resultat, das der Komplementveränderung der Tafel I entspricht. Eine Blutentnahme 16 Stunden nach der Injektion ließ bei der Komplementbestimmung erkennen, daß der Komplementgehalt zunächst ansteigt.

In gleicher Weise wurde beim zweiten Versuch der Opsoningehalt daraufhin geprüft. Wie Tafel VII zeigt, weist Ka. 7 nach 16 Stunden einen erhöhten Opsoningehalt auf, der bei der nächsten Entnahme, 20 Stunden nach der Infektion, schon wieder zum Normalwert gesunken ist, sodaß sich auch hierin die Übereinstimmung mit den Veränderungen des Komplementgehaltes ergab. Da nach 48 Stunden keine Entnahme erfolgte, ist der weitere Abfall des Opsoningehaltes, der aber tatsächlich stattfand, wie Tafel VI zeigt, nicht ausgeprägt. Die Kurve von Ka. 5 scheint nicht die gleichen Ver-



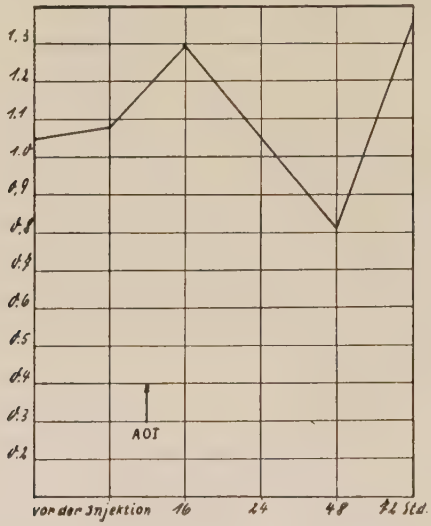
Tafel VII.
Kurve des opsonischen Index von gesunden Kaninchen nach der Injektion von AOI.
- - - - = korrigierter Index nach Abzug der Spontanphagozytose.

änderungen aufzuweisen, wie wir sie im Komplementgehalt sahen, doch prägt sich hierin kein Unterschied zum Komplementgehalt aus, wie es auf den ersten Blick scheinen möchte, da der Komplementgehalt dieses Tieres nach 16 Stunden auch keine Erhöhung aufwies.

Aus diesen Ergebnissen erkennt man zunächst, daß die Veränderungen im Opsoningehalt mit denjenigen des Komplementgehaltes weitgehende Übereinstimmung zeigen. Auch im Opsoningehalt ließ sich durch Injektion von AOI zunächst ein Anstieg mit einem Maximum nach etwa 16 Stunden feststellen, dem ein Abfall mit einem Minimum nach ungefähr 48 Stunden folgt. Daraufhin steigt die Kurve wieder an und geht ebenso wie die des Komplementgehaltes über die Norm hinaus.

Wie weitgehend die Kurven des Opsoningehaltes mit denjenigen des Komplementgehaltes übereinstimmen, würde man dann erkennen können, wenn die Blutentnahmen zur Opsoninbestimmung zu dem Zeitpunkt, der die stärksten Veränderungen zeigte, erfolgt wären. Die Zeit der Blutentnahmen konnte jedoch nicht so gewählt werden, daß bei einem Tier alle diese Zeiten eingehalten werden

konnten. Um den Opsoningehalt nach 16, 48 und 72 Stunden in einer Kurve darzustellen, habe ich die Kurven zweier Kaninchen, nämlich von Ka. 7 und Ka. 3, zusammengezogen. Die dabei erhaltene Kurve zeigt genau denselben Verlauf, wie er für die Kurve des Komplementgehaltes charakteristisch war. (Tafel VIII).



Tafel VIII.
Zusammengesetzte Kurve des opsonischen Index von 2 Kaninchen Ka. 7 und Ka. 3 nach der Injektion von AOI.

Ebenso wie bei der Prüfung des Komplementgehaltes wurde die Einwirkung von AOI auf den Opsoningehalt auch bei infizierten Tieren geprüft. Von 6 Kaninchen, die durch Injektion mit Staphylokokken infiziert wurden, wurden 3 Tiere 17 Stunden nach der Infektion mit AOI behandelt. Bei den 7, sowie 31 Stunden nach der Behandlung erfolgten Blutentnahmen zeigte der Opsoningehalt bei einem Tier eine Zunahme, bei einem weiteren Tier eine Abnahme, und bei dem dritten behandelten Tier war dieser nahezu unveränderlich geblieben. Bis zu dieser Zeit ist also kein eindeutiger Einfluß der Behandlung festzustellen. Das deckt sich mit dem Resultat der Komplementbestimmung dieses Versuches, wie auch der Ausfall der Serumbakterizide dasselbe Ergebnis lieferte. Weitere Blutentnahmen scheiterten bei den schwer kranken Tieren; doch ist der weitere Verlauf der Krankheit durch die Gewichtskurve festgehalten, die vorher bereits besprochen wurde.

Da die Ergebnisse der Untersuchung des Opsoningehaltes mit denjenigen des Komplementgehaltes in Einklang stehen, ist dieses Ergebnis eine weitere Stütze für die Deutung der AOI Wirkung auf die Immunitätslage, wie sie am Schlusse der Schilderung des Ergebnisses des Komplementgehaltes gegeben wurde, sodaß ich auf eine Wiederholung derselben hier verzichten will.

Die Untersuchung der Serumbaktericidie.

Die dritte Methode, die ich zur Prüfung über die Beeinflussung der Immunitätslage durch AOI heranzog, war die Untersuchung der Serumbaktericidie. Veränderungen der Serumbaktericidie sind durch Eingriffe verschiedenster Art erzielt worden. Darüber sind z. B. von Pfannenstiel umfangreiche Untersuchungen angestellt worden. Aus diesen Untersuchungen interessieren einige Resultate, weil wir dadurch Rückschlüsse auf die Wirkung von AOI ziehen können. So konnte dieser bereits den steigernden Einfluß von hypertonen Salzlösungen auf die Serumbaktericidie durch Injektion mit hypertoner Traubenzuckerlösung nachweisen. Er bestätigte damit die Feststellung Flemings', welcher fand, daß bereits eine Erhöhung des Salzgehaltes im Serum um nur 0,01% zu einer Steigerung der Baktericidie führt. Auch Jod in kleinen Dosen soll nach Pfannenstiel die Baktericidie steigern. Ferner fand er, daß es nicht gleichgültig ist, welche Salze verwandt werden. So soll eine Injektion von Ca, Mg und K im Gegensatz zu Na die baktericide Kraft erhöhen. Schon Fleming faßt die Wirkung der Salze auf die Baktericidie als Folge der Einwirkung derselben auf den Quellungszustand des Gewebes auf. Damit stehen die Feststellungen Pfannenstiels im Einklang; denn nach Hofmeister wirken Ca, Mg und K Ionen auf das Gewebe entquellend, während Na dagegen zur Gewebsquellung führt.

Wenn wir diese früheren Feststellungen auf die in AOI enthaltenen Salze anwenden, müssen wir von diesen eine Steigerung der Baktericidie erwarten, zunächst schon deshalb, weil es sich um eine hypertonische Lösung handelt. Ferner dürfen wir wegen des Gehaltes an Jod-Phenol auf eine weitere Steigung schließen, da Jod als solches schon steigernd wirkt, wird die Verbindung von Jod mit dem Benzolring wahrscheinlich noch verstärkend wirken, wie das Yatren zeigt, mit dem es chemisch verwandt ist. Die Vermutung, daß die in AOI enthaltenen Natriumsalze zu einer Abschwächung der baktericiden Kraft führen sollen, erweist sich bei kritischer Betrachtung als nicht stichhaltig. Wenn wir die Steigerung der Baktericidie durch Salze darauf zurückführen, daß sie eine Gewebsentquel-

lung herbeiführen, so müssen auch die in AOI enthaltenen Salze Natriumacetat und Natriumsulfat zu einer Steigerung führen, weil die Anionen dieser Salze stärker entquellend wirken, als das Kation Na quellend wirkt, sodaß der Gesamteffekt dieser Salze ein entquellender ist.

Dieses steht nicht im Widerspruch zu den Angaben Pfannenstiels, der eine Herabsetzung der Baktericidie durch Natriumsalze feststellte, weil die von ihm untersuchten Natriumsalze in der Wirkung beider Ionen quellend waren. Die Angaben Pfannenstiels bedürfen aus diesem Grunde einer Ergänzung, da neben der Wirkung des Kations auch die Wirkung des Anions auf den Quellungszustand des Gewebes und damit auch auf die Baktericidie berücksichtigt werden muß.

Zusammenfassend läßt sich auf Grund der Kombination der AOI Wirkung aus Hypertonie, Gewebsentquellung und der Wirkung des Jodphenols sagen, daß wir mit großer Wahrscheinlichkeit eine Steigerung der Baktericidie erwarten müssen, weil für jede dieser drei Komponenten bereits eine steigernde Wirkung nachgewiesen ist.

Die Methode der Baktericidieuntersuchung.

Bei der Bestimmung der Serumbaktericidie benutzte ich im wesentlichen die Methode Pfannenstiels. Da diese Methode häufig in der Literatur beschrieben worden ist, will ich mich darauf beschränken, das Prinzip zu schildern, und auf die eingehende Beschreibung bei Pfannenstiel hinzuweisen.

Man bringt in eine Röhrchenreihe mit steigenden Serumverdündungen eine gleichbleibende Menge einer Bakterienaufschwemmung. Besonders geeignet sind wegen ihrer starken Beeinflußbarkeit durch das Serum Typhusbazillen. Das Serumbakteriengemisch läßt man eine bestimmte Zeit bei Bluttemperatur aufeinander einwirken, entnimmt dann ein bestimmtes Quantum des Gemisches, und vermischt dieses innig mit Agar auf einer Petrischale. Die Schalen werden dann für 48 Stunden in den Brutschrank gesetzt, währenddessen die Keime zu makroskopisch sichtbaren Kolonien auskeimen, die man dann auszählt. Die Stärke der baktericiden Kraft eines Serums ergibt sich aus dem Grad der Wachstumsbehinderung. Um ein Maß dafür zu haben, wieviele Kolonien ohne Beeinträchtigung durch das Serum gewachsen worden wären, läßt man in dieser Bakterienkontrolle = B.K. das Serum in dem betreffenden Röhrchen fehlen. Um ferner die Garantie zu haben, daß das Serum nicht verunreinigt wurde, läßt man in einem weiteren Röhrchen die Bakterien fort. Da

bei meinen Versuchen diese Serumkontrollen stets steril waren, wurden sie in den nachfolgenden Tabellen nicht besonders aufgeführt.

Pfannenstiel verarbeitete das Serumbakteriengemisch nach verschieden langer Einwirkungszeit bei Bluttemperatur. Die erste Aussaat wurde sofort nach Zugabe der Bakterien zum Serum, also ohne eine Einwirkung bei Bluttemperatur angefertigt. Die zweite Aussaat legte ich nach 5stündiger Bebrütung an. Die von Pfannenstiel außerdem nach 24stündiger Bebrütung hinzugezogene dritte Aussaat, ließ ich fallen, weil sie mir wegen der häufigen paradoxen Ergebnisse zu unzuverlässig war. Um die Möglichkeit paradoxer Ergebnisse bei den übrigen Aussaaten möglichst weit einzuschränken, wählte ich den Unterschied zwischen den verschiedenen Serumverdünnungen möglichst groß, d. h. 4fach, wobei ich mit conc. Serum begann. Die Menge der zu den Seren gegebenen Bakterien dosierte ich so, daß die B.K. in der ersten Aussaat nicht mehr als etwa 3000 Kolonien aufwies. Dadurch gelingt es, den Einfluß des Serums in der ersten Aussaat zu verdeutlichen, indem jetzt, wie aus den Tabellen ersichtlich, die Zahlen der gewachsenen Kolonien je nach der Konzentration des Serums verschieden groß sind. Bei der Anwendung größerer Bakterienmengen, wie Pfannenstiel sie verwandte, ist die Keimzahl in der ersten Aussaat für alle Serumkonzentrationen gleich.

Das Ergebnis der Untersuchung.

Die Versuche werden zunächst genau wie bei den übrigen Methoden an gesunden Kaninchen durchgeführt. Im ersten Versuch wurden 2 Kaninchen behandelt, während zwei weitere zur Kontrolle unbehandelt blieben, die leider beide während des Versuches interkurrent eingingen. Da die Zahlenwerte bei beiden unbehandelten Tieren sich ähnlich verhielten, habe ich nur die Werte von einem Kontrolltier wiedergegeben. Das Resultat des Versuches ist auf Tab. I wiedergegeben. Die Tab. enthält die Zahlen der auf den Platten gewachsenen Typhuskolonien, und zwar sind die Zahlenergebnisse der verschiedenen Verdünnungen desselben Serums hintereinander notiert. An letzter Stelle steht die Zahl der Bakterienkontrolle B.K. Die Ergebnisse der zu den verschiedenen Zeiten entnommenen Blutproben sind untereinander aufgeführt.

Der zweite Versuch, Tab. II, der wieder mit zwei gesunden, behandelten Kaninchen, sowie zwei unbehandelten durchgeführt wurde, lieferte insofern zuverlässigere Resultate, als kein Tier während des Versuches einging. Auch hier wurde nur das Ergebnis eines Kontrolltieres wiedergegeben.

Bevor ich den Ausfall der beiden Versuche bewerte, will ich einen Umstand erwähnen, der für die Beurteilung wesentlich ist. Wenn man die Keimzahlen der unbehandelten Tiere im Laufe der verschiedenen Entnahmen betrachtet, so stellt man fest, daß die baktericide Kraft von Entnahme zu Entnahme zunimmt, abgesehen von der zweiten Entnahme, wo statt dessen eine Abnahme erfolgt ist. Das ist in diesem Fall kein Zufall; sondern nach Pfannenstiel und anderen bewirken wiederholte kleine Blutentnahmen bei Kaninchen eine Zunahme der baktericiden Kraft, nach vorübergehender Abnahme nach der ersten Entnahme.

Wenn wir also die Beeinflussung der Serumbaktericide durch ein Mittel untersuchen wollen, so hat diese Methode, falls mehrere Blutentnahmen dazu erforderlich sind, den Nachteil, daß wir diese Wirkung garnicht isoliert zu Gesicht bekommen können, sondern uns nur, nach Anrechnung der Wirkung durch die kleinen Blutentnahmen, rekonstruieren können.

Bezüglich der behandelten Tiere sind also zwei Ursachen für die Änderung der Baktericidie verantwortlich zu machen. Die Wirkung einer Ursache, nämlich der wiederholten Blutentnahmen, ist uns bekannt und geht außerdem aus dem Resultat der unbehandelten Tiere hervor. Um die Wirkung der zweiten Ursache, nämlich der Behandlung mit AOI, richtig zu erkennen, müssen wir von der Gesamtwirkung diejenige der Blutentnahmen abziehen. Dieses wird immer, wenn beide Ursachen gleichsinnig steigernd bzw. hemmend auf die Baktericidie wirken, nur dann möglich sein, wenn der Grad der Einwirkung für beide Ursachen stark unterschiedlich ist. Wenn dagegen diese Unterschiede nicht mehr deutlich sind, gibt es noch eine Möglichkeit, die Wirkung der Behandlung dennoch zu erkennen, nämlich dann, wenn der Einfluß der Behandlung nicht gleichsinnig mit derjenigen der Blutentnahmen verläuft. Bei dieser Betrachtungsweise ist es tatsächlich möglich, die AOI Wirkung auch in der Serumbaktericidie zu erkennen.

Vorausgesetzt, daß die Wirkungsweise von AOI auf die Serumbaktericidie den Ergebnissen, wie sie bei der Untersuchung des Komplement- und des Opsoningehaltes erzielt wurden, entspräche, so müßten wir um 16 Stunden nach der Injektion eine Verstärkung der Serumbaktericidie durch die Behandlung erwarten. Wenn die 16 Stunden nach der Behandlung erfolgte Blutentnahme die erste Blutentnahme nach einer solchen unmittelbar vor der Behandlung ist, so werden wir wegen der Verminderung der Baktericidie durch die erste Entnahme aus diesem Grunde eine Abnahme der Baktericidie erwarten müssen. Für diesen Fall verliefen also die Wirkungen der beiden Ursachen entgegengesetzt.

Tabelle I.

1. Baktericidieversuch mit gesunden Kaninchen.

Ergebnis eines behandelten Tieres. Ka. 1.

	I. Aussaat.				II. Aussaat.				
	conc.	1 : 4	1 : 16	B.K.	1 : 4	1 : 16	1 : 32	1 : 64	B. K.
vorher	15	60	120	270	10	10	7	165	600
n. 7 Std.	19	95	650	730	0	0	30	1300	7000
„ 24 „	13	45	270	430	0	0	0	25	3000
„ 48 „	35	130	380	500	0	0	0	1200	2000
„ 96 „	130	1300	1000	1600	0	0	0	66	6000

Ergebnis eines behandelten Tieres Ka. 4.

vorher	12	85	130	270	5	2	55	88	600
n. 7 Std.	10	75	650	730	0	50	600	1500	7000
„ 24 „	45	65	390	430	0	0	0	0	3000
„ 48 „	30	120	320	500	0	0	20	1500	2000
„ 96 „	140	1200	1600	1600	0	0	0	6	6000

Ergebnis eines behandelten Tieres Ka. 2.

vorher	10	75	130	270	0	10	140	150	600
n. 7 Std.	10	300	700	730	0	260	7000	7000	7000
„ 24 „	31	120	340	430	0	0	20	900	4000
„ 48 „	18	160	320	500	0	0	500	1200	2000

„ 96 „ Ka. 2 war inzwischen eingeg.

Tabelle II.

II. Bactericidieversuch mit gesunden Kaninchen.

Tabelle eines behandelten Kaninchens Ka. 7.

	I. Aussaat.				II. Aussaat.				
	conc.	1 : 4	1 : 16	B.K.	1 : 4	1 : 16	1 : 32	1 : 64	B. K.
vorher	135	1600	1700	1700	0	240	500	1000	6000
n. 15 Std.	240	560	1300	2000	0	0	250	—	3000
„ 39 „	120	480	960	1600	0	0	65	140	6000
„ 63 „	100	1200	2000	2500	0	0	0	300	7000

Tabelle eines unbehandelten Tieres Ka. 9.

	conc.	1 : 4	1 : 16	B.K.	1 : 4	1 : 16	1 : 32	1 : 64	B. K.
vorher	140	1600	1700	1700	0	17	160	400	6000
n. 15 Std.	480	1300	2500	2000	0	1900	640	640	3000
„ 39 „	320	1100	1280	1600	0	0	0	0	6000
„ 63 „	450	1800	3000	2500	0	0	0	0	7000

Tabelle eines behandelten Tieres Ka. 8.

	conc.	1 : 4	1 : 16	B.K.	1 : 4	1 : 16	1 : 32	1 : 64	B. K.
vorher	160	1600	1700	1600	0	300	480	500	6000
n. 15 Std.	160	640	1280	2000	0	0	160	400	3000
„ 39 „	87	830	1920	1900	0	20	73	840	6000
„ 63 „	75	1300	2000	3000	0	0	0	2000	7000

Diese Verhältnisse liegen im zweiten Versuch (Tab. II) vor. Hier erfolgte die erste Entnahme 15 Stunden nach der Behandlung. Das unbehandelte Tier zeigt die erwartete Abnahme der Baktericidie. Im Gegensatz dazu weisen beide behandelten Tiere jetzt eine Zunahme der Baktericidie auf. Hierdurch wird die Vermutung, daß die Wirkung von AOI auf die Serumbaktericidie mit derjenigen auf den Komplement- und Opsoningehaltes in Einklang steht, gestützt. Weiter zeigte sich bei den erwähnten Methoden eine vorübergehende Verminderung der Abwehrkräfte etwa 48 Stunden nach der Behandlung. Wenn bis dahin mehrere Entnahmen vorgenommen wurden, so müßte durch die wiederholten Entnahmen jetzt dagegen aus diesem Grunde eine Zunahme an baktericider Kraft erfolgt sein. Bei dieser Entnahme nach 48 Stunden würden also wieder beide Ursachen, die zu einer Änderung der Baktericidie führen, entgegengesetzt verlaufen. Da im zweiten Versuch, Tab. II, keine Entnahme nach 48 Stunden erfolgt war, prägt sich hier der Unterschied nicht deutlich aus. Im ersten Versuch, Tab. I, erfolgte dagegen um diese Zeit eine Entnahme. Hier prägt sich dann auch die Herabsetzung der Baktericidie durch die Behandlung aus, indem bei beiden behandelten Tieren die baktericide Kraft geringer ist, als bei der vorhergehenden und der folgenden Entnahme. Beim unbehandelten Tier dagegen müßte der baktericide Einfluß infolge der wiederholten Entnahme eher zu als abnehmen, wie es bei dem unbehandelten Tier des nächsten Versuches der Fall ist. Die Abnahme der Baktericidie des Kontrolltieres in diesem Versuch zu dieser Zeit darf uns nicht täuschen, sie ist dadurch bedingt, daß dieses Tier jetzt offenbar krank ist, da es bis zur nächsten Entnahme eingegangen war.

Auch das Ergebnis der Entnahme nach 48 Stunden bestätigt uns also, daß die AOI Wirkung auf die Serumbaktericidie sich nicht von derjenigen der übrigen Methoden unterscheidet. Jenseits von 48 Stunden steigt die baktericide Kraft bei den behandelten Tieren wieder an. Da aber die unbehandelten Tiere jetzt eine starke Zunahme aufweisen, lassen sich jetzt die beiden Wirkungen nicht mehr trennen.

Zusammenfassung.

Durch Injektion von AOI konnten bei gesunden Kaninchen übereinstimmende Veränderungen im Komplement- und Opsoningehalt sowie in der Serumbaktericidie erzielt werden. Zunächst erfolgte ein Anstieg der Abwehrkräfte mit einem Höchstwert nach etwa 16 Std., dem ein Abfall mit einem Tiefstwert nach etwa 48 Std. folgte. Darauf setzte ein Wiederanstieg ein, der vom 3. Tage ab zu einer

länger dauernden Vermehrung der Abwehrkräfte führte, die noch nach 3 Wochen nicht völlig zur Norm zurückgekehrt sein brauchte.

Weiter zeigte sich, daß die bei der Prüfung gesunder Kaninchen erzielten Veränderungen der Immunitätslage in Einklang standen mit den Ergebnissen, die sich bei der Untersuchung mit infizierten Tieren ergaben. Durch eine 12tätige Vorbehandlung von Kaninchen mit AOI gelang es, eine septische Infektion mit Staphylokokken zu heilen, wenn nach der Infektion eine nochmalige Behandlung erfolgte. Andererseits erwies sich eine Behandlung nach der Infektion ohne eine derartige Vorbehandlung als wirkungslos, indem derartig behandelte Tiere ebenso wie nicht behandelte Tiere unterschiedslos nach 4—5 Tagen eingingen.

Das Eintreten, bzw. Ausbleiben des therapeutischen Effektes führe ich auf die zeitlichen Verhältnisse der Wirkung des Mittels auf die Immunitätslage zurück.

Die Veränderungen der Immunitätslage zeigen aber bis zum 3. Tage nach der Injektion nur eine Schwankung um den Normalwert. Eine Schwankung bedeutet aber noch keine Verbesserung der Immunitätslage und kann also auch keine therapeutische Wirkung entfalten. Dagegen ist die mit dem 3. Tage eintretende Vermehrung im Antikörpergehalt von längerer Dauer, und von dieser kann man eine Heilwirkung erwarten.

Auf Grund der Versuchsergebnisse an gesunden Tieren und an kranken Tieren läßt sich die AOI Wirkung auf die Immunitätslage folgendermaßen deuten.

Zunächst brachten die durch AOI Injektionen erzielten charakteristischen Veränderungen der Immunitätslage die Bestätigung, daß die Behandlung mit AOI, wie zu erwarten war, eine unspezifische Reiztherapie ist.

Als charakteristisch für diese Reizwirkung erwies sich der späte Eintritt der positiven Phase, dem eine Latenzzeit voraufgeht, die nicht als negative Phase, wie sie bei vielen anderen Reizmitteln auftritt, sondern als indifferente Phase zu deuten ist, da dem Abfall im Antikörpergehalt ein ebensolcher Anstieg voraufgeht. Weiter war nach erfolgtem Eintritt der positiven Phase die relativ lange Dauer derselben charakteristisch.

Für die Überlassung des Themas und die bereitwillige Zurverfügungstellung der dazu erforderlichen Mittel spreche ich Herrn Prof. Dr. K. W. Jötten meinen Dank aus. Ferner danke ich dem Abteilungsleiter Doz. Dr. habil. H. Reploh für die wertvolle Hilfe, durch die er mich bei meiner Arbeit unterstützte.

Literatur.

Fleming: Brit. Journ. of. exp. Path. Vol. 7 1926, P 274.

Freund: D. m. W. 1934. Nr. 25.

Fischer, W.: Über die Beeinflussung des Lungenödems durch hypertonische Lösungen entquellender Salze. Inaug. Diss. Münster 1935.

Haarmann: Über die Veränderung von Arzneiwirkungen durch hypertone Lösungen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. H. 1, 1936.

Hamburger: Bioch. Ztschr. 1910 (24), S. 470 (26) S. 66.

Hartwich u. Schulze-Bünte: Prakt. Erfahrg. mit der Methode AOI. D. m. W. Nr. 25, 1934.

Hessbrügge: Über die Wirkung einzelner hypertonischer Salzlösungen. Inaug. Diss. Münster 1935.

Lensing: Über den Austausch von Wasser und Salzen zwischen Gelatine und verschiedenen hypertonen Lösungen. Inaug. Diss. Münster 1934.

Loewenstein: D. m. W. 1933, Nr. 11.

Menke: Tierexperimentelle Untersuchungen über AOI. Inaug. Diss. Münster 1937.

Müller, P. Th.: Vorlesungen über Infektion und Immunität, Jena 1917, S. 141.

Pfannenstiel: Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 56, 1928, S. 389—448.

Schiff: Über gruppenspezifische Isoopsonine im menschlichen Serum. Hdbch. f. Bioch. Bd. 3, 544.

Stejskal: Neue therapeutische Wege, Wien und Leipzig, 1924. Grundlagen der Osmotherapie 1922. Verl. Jos. Sáfàr.

Thurn: Experimentelle Untersuchungen über eine Reiztherapie, Inaug. Diss. Münster 1934.

Wright: Technik von Gummisaugkappe und Glaskapillare. Jena 1914, Verl. Fischer.

Wells: Die chem. Anschauungen über Immunitätsvorgänge, Jena 1927. S. 266.

Pieper, C. Fr.: Untersuchungen über den Einfluß von Thyroxin auf die Immunitätslage. Inaug. Diss. Münster 1935.

Lebenslauf.

Ich wurde am 15. 1. 1912 in Münster geboren. In meiner Heimatstadt besuchte ich die Oberrealschule bis zum Abitur 1931. Anschließend studierte ich Medizin in Münster, wo ich am 16. 1. 1937 das Staatsexamen mit dem Prädikat „sehr gut“ beendete.